

# Operacyjne zmniejszenie masy raka jajnika: przeszłość, teraźniejszość czy przyszłość?

John O. Schorge, MD, Annekathryn Goodman, MD

U chorych na zaawansowanego raka jajnika nasuwa się pytanie: operować i podać chemioterapię uzupełniającą czy zastosować chemioterapię i wtórną operację cytoredukcyjną? Autorzy przeanalizowali piśmiennictwo poświęcone temu zagadnieniu i przedstawili praktyczne zalecenia.



**R**ak jajnika jest cichym zabójcą powodującym w Stanach Zjednoczonych więcej zgonów niż wszystkie pozostałe nowotwory narządu rodnego łącznie. Autorzy niniejszego artykułu skupili się na dyskutowanym ostatnio zagadnieniu celowości operacyjnego zmniejszenia masy tkanek nowotworowych w przypadku zaawansowanego raka jajnika.

## Częstość występowania

Rak jajnika rozwinie się u jednej na 71 amerykańskich kobiet (1,4%) w ciągu całego ich życia.<sup>1</sup> Szacuje się, że w 2009 r. rozpoznano go u 21 550 chorych i był przyczyną 14 600 zgonów.<sup>2</sup>

Ta powodująca tak dużą umieralność choroba nazywana jest cichym zabójcą, ponieważ nie powoduje obfitych krwawień, silnych dolegliwości bólowych ani objawów guza w jamie brzusznej. Typowe objawy raka jajnika rozwijają się powoli (tab. 1).<sup>3</sup> Chore i zajmujący się nimi lekarze często uznają nieswoiste dolegliwości za związane z wiekiem, błędami dietetycznymi, stresem, depresją lub rozpoczynającym się zespołem drażliwego jelita. Kobiety zwykle są leczone za-

Dr Schorge, chief of gynecologic oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

Dr Goodman, associate professor, Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School.

TABELA 1

## Objawy raka jajnika

- Wzdęcie brzucha
- Ból w obrębie miednicy lub jamy brzusznej
- Niechęć do spożywania posiłków lub szybkie uczucie pełności
- Częste oddawanie moczu

Dane za Goff BA i wsp.<sup>3</sup>

TABELA 2

## Teoretyczne argumenty za przeprowadzeniem operacji zmniejszającej masę nowotworu

- Usunięcie dużej masy nowotworu ze zmianami martwiczymi i pozostawienie jedynie drobnych, dobrze ukrwionych ognisk ułatwia dotarcie do nich leków
- Usunięcie opornych na leczenie klonów komórek nowotworowych zmniejsza prawdopodobieństwo wczesnego wystąpienia oporności na leki
- W niewielkich wszczepach komórek nowotworowych występuje frakcja silnie wzrastająca, która może być wrażliwsza na działanie chemioterapeutyków
- Usunięcie ognisk nowotworu umiejscowionych w pewnych okolicach (np. powodujących niedrożność jelit) poprawia stan odżywienia i odporność chorych przed rozpoczęciem leczenia układowego

Dane za Covens AL.<sup>6</sup>

chowawczo z powodu niestrawności lub podejrzewanych zaburzeń, bez przeprowadzenia badania narządów miednicy mniejszej. Dlatego u większości z nich rozpoznanie ustalane jest ze znacznym opóźnieniem, a ponad 2/3 trafia do ginekologa wtedy, gdy rak jest już w III-IV stopniu zaawansowania.<sup>4</sup>

### Pierwotna operacja zmniejszająca masę nowotworu

Technikę operacji zmniejszającej masę tkanek raka jajnika jako pierwszy w 1934 r. opisał Joe V Meigs, MD, chirurg z Massachusetts General Hospital.<sup>5</sup> Było to wprawdzie przed wprowadzeniem chemioterapii, ale kilka teoretycznych argumentów nie straciło swej aktualności do dziś (tab. 2).<sup>6</sup>

Celowość operacyjnego zmniejszenia masy raka jajnika jest dość wyjątkową strategią w onkologii, ponieważ działanie to nie przynosi aż takich korzyści w leczeniu chorych na inne no-

wotwory złośliwe. W rzeczywistości słuszność takiego założenia uznano dopiero w połowie lat 70. ubiegłego wieku po opublikowaniu przez C. Thomasa Griffithsa jego nowatorskiego doniesienia, w którym wykazał korzystny wpływ operacji na przeżycie chorych.<sup>7</sup> Szybko pojawiło się wiele opisów kazuistycznych i innych opracowań retrospektywnych potwierdzających skuteczność takiego postępowania.<sup>8-10</sup>

W ostatnim trzydziestoleciu tradycyjnie przyjętym pewnikiem było rozpoczęcie leczenia kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika od operacji zmniejszającej masę nowotworu, pomimo niejednorodnych wniosków wynikających z dodatkowych analiz opublikowanych danych, pochodzących z dużych randomizowanych badań przeprowadzonych przez współpracujące zespoły chemioterapeutów.<sup>11-13</sup>

Skuteczność operacji zależy od wielu czynników, w tym właściwego doboru chorych, umiejscowienia guza oraz doświadczenia operatora. Osią-

gnięcie korzystnego wpływu na przeżycie wymaga, aby po operacji ogniska przetrwałego nowotworu były nie większe niż 2 cm.<sup>14</sup> Chcąc ujednoczyć te kwestie, Gynecologic Oncology Group (GOG) uznała za optymalny wynik operacji zmniejszającej masę nowotworu wielkość ognisk przetrwałego nowotworu nieprzekraczającą 1 cm.<sup>11</sup> Taką ocenę chirurg przeprowadza subiektywnie po zakończeniu operacji.

Z powodu wzrostu badań tkankowych lub niedokładnego badania ocena wielkości przetrwałej masy nowotworu często nie jest dokładna.<sup>15</sup> Dlatego dane GOG sugerują, że pozostawienie masy nowotworu nie większej niż 1 cm tylko nieznacznie poprawia przeżycie w porównaniu z obserwowanym u chorych, u których przetrwały większe ogniska.<sup>16,17</sup> Jeśli jednak resekcja jest doszczętna, wynik leczenia jest znacznie lepszy. Pośrednim celem operacji zmniejszającej masę nowotworu jest wykonanie resekcji na tyle doszczętniej, aby w jamie brzusznej nie pozostało ani jedno widoczne lub wyczuwalne ognisko. Niestety, stwierdzono, że u chorych na raka w III lub IV stopniu zaawansowania jest to możliwe do osiągnięcia jedynie u odpowiednio 23 i 8%.<sup>16,17</sup>

Mimo zgromadzonych dowodów potwierdzających znaczenie zmniejszenia masy nowotworu nadal budzi kontrowersje to, czy lepszy wynik leczenia jest skutkiem większej sprawności operatora, czy autonomicznych cech biologicznych samego nowotworu, które sprawiają, że łatwiej go usunąć.<sup>11,18</sup> Na przykład znaczne zaawansowanie nowotworu w nadbrzuszu uznaje się zwykle za oznakę jego agresywności. Chociaż tak umiejscowione ogniska często są nieresekcyjne, u wielu chorych nadal można optymalnie zmniejszyć masę nowotworu, wykonując zabiegi ultraradykalne, takie jak splenektomia lub usunięcie części przepony.<sup>19,20</sup> Stwierdzono, że bardziej agresywne postępowanie, polegające na podjęciu takich lub innych działań, wpływa na zwiększenie wskaźnika przeżycia (rycina).<sup>21</sup>

Pierwotne leczenie chirurgiczne jest na ogół korzystne jedynie u chorych, u których udaje się osiągnąć optymal-

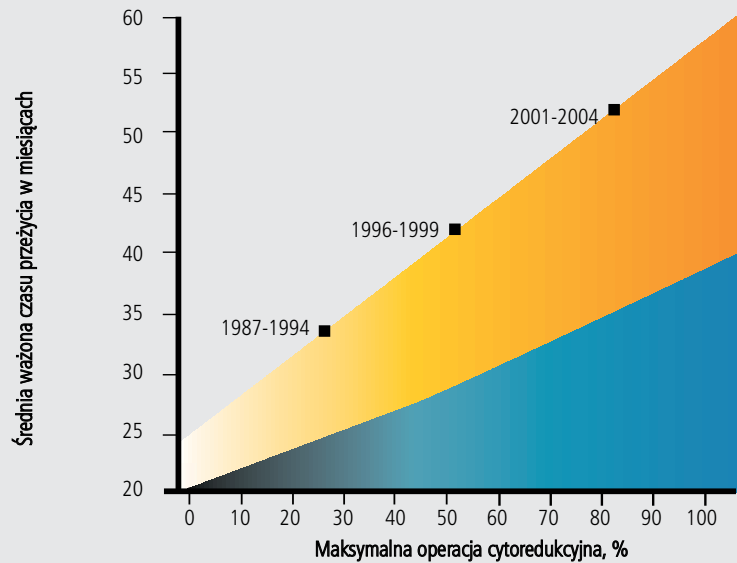
ne zmniejszenie masy nowotworu. Niestety, na podstawie uzyskanych przed operacją wyników oznaczeń CA125, obrazów tomografii komputerowej (TK) czy badania przedmiotowego często nie sposób przewidzieć obrazu choroby, jaki ujawni się podczas zabiegu. Dlatego u wielu chorych zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego po operacji pozostają liczne nieusuwalne ogniska.

Niezależnie od istnienia lub braku możliwości optymalnego zmniejszenia masy nowotworu przebieg pooperacyjny niekiedy się przedłuża i występują powikłania. Niejednokrotnie opóźnia to rozpoczęcie chemioterapii lub, co gorsza, czasami nie pozwala na jej przeprowadzenie.

### Chemioterapia neoadiuwantowa, indukcyjna

Niektóre chore są w zbyt złym stanie ogólnym, aby podjąć jakąkolwiek operację brzuszną, u innych zaś nowotwór jest zbyt zaawansowany, aby go

RYCINA. Wpływ maksymalnej operacji cytoredukcyjnej na przeżycie



Dane za Chi DS i wsp.<sup>21</sup>

usunąć. W takich okolicznościach operację poprzedza się zwykle chemioterapią, rozpoczynaną po ustaleniu rozpoznania potwierdzonego wynikiem paracentezy lub badania wycinków pobranych podczas biopsji wykonanej pod kontrolą TK. Po kilku kursach takiego leczenia usunięcie nowotworu może się stać wykonalne. W niektórych grupach badanych wyniki operacji cytoredukcyjnej skojarzonej z poprzedzającą ją chemioterapią były porównywalne z uzyskiwanymi po pierwotnej operacji. Ponadto dzięki wcześniejszej chemioterapii zabieg mógł być mniej rozległy, zwiększał się odsetek chorych, u których przetrwały nowotwór był minimalny, obserwowano też mniejszą chorobowość okołoperacyjną.<sup>22,23</sup> Trudno jednak przeprowadzić bezpośrednie badania porównawcze chorych poddanych chemioterapii neoadiuwantowej z chorymi wyłącznie operowanymi.

## Badania randomizowane

W 1986 r. GOG i odrębnie współpracująca grupa ośrodków holenderskich rozpoczęły randomizowane badania III fazy oceniające słuszność założenia, że wyniki pierwotnej operacji chorych na zaawansowanego raka jajnika są lepsze od uzyskiwanych po operacji poprzedzonej chemioterapią. Oba badania zamknięto z uwagi na niedostateczny nabór uczestniczek.

Więcej chorych udało się włączyć do dwóch kolejnych badań III fazy, w których uczestniczyły kobiety po przebytych suboptymalnym leczeniu chirurgicznym (przetrwała masa nowotworu > 1 cm). Celem obu tych badań było określenie znaczenia ponownej operacji zmniejszającej masę nowotworu. Opublikowane wyniki badania European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sugerowały, że w grupie chorych poddanych ponownej operacji po 3 kursach chemioterapii mediana przeżycia wydłużyła się o 6 miesięcy.<sup>24</sup> W przeciwieństwie do tego w podobnym badaniu przeprowadzonym przez GOG nie stwierdzono poprawy przeżycia.<sup>25</sup> Te sprzeczne wyniki najprościej można wyjaśnić, biorąc pod

## Kluczowe zagadnienia

- Operacyjne zmniejszanie masy tkanek raka jajnika zaczęto podejmować dopiero w połowie lat 70. ubiegłego wieku.
- GOG uznaje za optymalne usunięcie masy nowotworu, jeśli wielkość przetrwałych ognisk nie przekracza 1 cm.
- Ani przedoperacyjne stężenie CA125, wynik badania TK, ani badania przedmiotowe nie są wiarygodnymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć skuteczność operacji zmniejszającej masę nowotworu.
- U chorych, u których występują przeciwwskazania do wykonania operacji, korzystne może być zastosowanie chemioterapii neoadiuwantowej.
- Trudno jest przeprowadzić badanie bezpośrednio porównujące pierwotne leczenie operacyjne zmniejszające masę nowotworu z operacją poprzedzoną chemioterapią.
- Pośrednim celem operacji zmniejszającej masę nowotworu jest usunięcie wszystkich jego widocznych lub wyczuwalnych ognisk z jamy brzusznej.

uwagę, kto wykonywał pierwszą operację. Podczas badania GOG niemal wszystkie chore pierwotnie operowali ginekolodzy specjalizujący się w onkologii, natomiast w badaniu europejskim stosunkowo rzadko byli to operatorzy tej specjalności.

Spodziewanych korzyści pierwotnego leczenia operacyjnego nigdy nie oceniano rygorystycznie w dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badaniach randomizowanych. Wyniki przeprowadzonego przez EORTC badania III fazy przedstawiono po raz pierwszy w październiku 2008 r.<sup>26</sup> Chociaż nie opublikowano ich dotąd, uzyskane dane ponownie wzbudziły debatę na temat najlepszej metody leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika. Podczas badania 718 kobiet przydzielono losowo do grupy poddanej pierwotnej operacji zmniejszającej masę nowotworu lub do grupy, w której operację poprzedzono chemioterapią. Po trzech kursach chemioterapii opartej na pochodnych platyny wtórną operację cytoredukcyjną wykonywano u chorych, które odpowiedziały na chemioterapię. Opisywana mediana przeżycia całkowitego wyniosła około 30 miesięcy, niezależnie od przynależności do badanej grupy. W analizie wieloczynnikowej najsilniejszym niezależnym czynnikiem rokowniczym okazało się optymalne usunięcie masy nowotworu, natomiast czas wykonania tej operacji nie odgrywał roli. Opierając się na tych danych, autorzy badania uznali za preferowaną metodę zastosowanie

chemioterapii neoadiuwantowej i operacji z uwagi na mniejszą chorobowość.

Badanie EORTC poruszyło wiele ciekawych zagadnień. Po pierwsze, osiągnięta w nim 30-miesięczna mediana przeżycia była zaskakująco krótka. W porównaniu do tego mediana przeżycia kobiet chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania, u których optymalnie zmniejszono masę nowotworu i zastosowano chemioterapię dootrzewnową, wyniosła w opublikowanym niedawno badaniu 66 miesięcy.<sup>27</sup> Wyniki uzyskane w badaniu EORTC są prawdopodobnie konsekwencją włączenia chorych z bardzo dużymi przerzutami w jamie otrzewnej (mediana wielkości guza w nadbrzuszu wyniosła 8 cm) oraz niewspółmiernie wysokiego odsetka (23%) chorych na raka w IV stopniu zaawansowania.<sup>26</sup> Po drugie, tylko 46% pierwotnych operacji zmniejszających masę nowotworu było optymalnych, tj. wielkość ogniska przetrwałego nowotworu nie przekraczała 1 cm. Bez wątplenia wynika to z wielośrodkowego i międzynarodowego charakteru badania, podczas którego w pewnych ośrodkach operacje cytoredukcyjne wykonywane są bardziej agresywnie, w innych mniej. Tych wyników nie można zatem odnieść do uzyskiwanych w wysoce wyspecjalizowanych ośrodkach, w których operacje zmniejszające masę nowotworu rutynowo wykonuje się radykalnie, aby przetrwałe ogniska były jak najmniejsze.



## Podsumowanie

Powszechnie wiadomo, że chore na zaawansowanego raka jajnika mogą odnieść korzyść dzięki podjęciu pojedynczej próby maksymalnego zmniejszenia masy nowotworu. Dawniej pierwotne leczenie chirurgiczne było zwykle postępowaniem z wyboru, o czym świadczy większość danych pochodzących z badań retrospektywnych. Obecnie takie podejście nadal jest uzasadnione, zwłaszcza w ośrodkach nastawionych na agresywne leczenie chirurgiczne, w których skuteczność resekcji doszczętnych lub niemal doszczętnych jest duża (75–80%).<sup>13,21,28</sup> U chorych, u których nowotwór może być nieoperacyjny lub jego zaawansowanie albo choroby współistniejące nie pozwalają na wykonanie pierwotnej operacji, alternatywą jest zastosowanie neoadjuwantowej chemioterapii i po pewnym czasie wykonanie zabiegu zmniejszającego masę nowotworu. Obecnie brakuje nieodpartych dowodów świadczących o wyższości strategii polegającej na zastosowaniu chemioterapii i wtórnej operacji cytoredukcyjnej.

Coraz powszechniejsze nastawienie na indywidualny dobór leczenia dla każdej chorej prawdopodobnie znacząco wpływa na postępowanie w zaawansowanym raku jajnika. Naturalnie nie ma większego sensu leczenie tą samą metodą wszystkich kobiet, u których rozpoznano ten różnorodny genetycznie nowotwór. W przyszłości ustalenie profilu molekularnego poprzedzające leczenie umożliwi wyłonienie podgrupy kobiet, którym pierwotna operacja zmniejszająca masę nowotworu przyniesie największą korzyść.<sup>30</sup> Trzeba mieć nadzieję, że dalsze badania pozwolą odpowiedzieć na ważne pytanie, jak

dobrać chore i jaka kolejność zastosowania leczenia operacyjnego i chemioterapii jest właściwa.

Contemporary OB/GYN, Vol. 55, Nr 7, July 2010, p. 36, Surgical debulking of ovarian cancer: Past, present, or future?

## PIŚMIENICTWO

1. American Cancer Society. Overview: ovarian cancer. How many women get ovarian cancer? Revised September 14, 2009. [www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_2\\_1X\\_How\\_many\\_women\\_get\\_ovarian\\_cancer\\_33.asp?sitearea=](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_2_1X_How_many_women_get_ovarian_cancer_33.asp?sitearea=). Accessed June 7, 2010.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(4): 225-249.
3. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer.* 2007;109(2):221-227.
4. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95(suppl 1): S161-S192.
5. Meigs JV. Tumors of the Female Pelvic Organs. New York: Macmillan; 1934.
6. Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;78(3 pt 1):269-274.
7. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1975;42:101-104.
8. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1248-1259.
9. Delgado G, Oran DH, Petrilli ES. Stage III epithelial ovarian cancer: the role of maximal surgical reduction. *Gynecol Oncol.* 1984;18(3):293-298.
10. Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES, Barakat RR, Hoskins WJ. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol.* 1997;64(1):9-12.
11. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1992;47(2):159-166.
12. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(34): 8802-8811. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1224.
13. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):69-74.
14. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(4): 974-980.
15. Chi DS, Ramirez PT, Teitcher JB, et al. Prospective study of the correlation between postoperative computed tomography scan and primary surgeon assessment in patients with advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma reported to have undergone primary surgical cytoreduction to residual disease 1 cm or less. *J Clin Oncol.* 2007;25(31): 4946-4951.
16. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3621-3627.
17. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al; Gynecologic Oncology Group Study. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):83-89.
18. Eisenkop SM, Spiritos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Peticic S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2003;90(2):390-396.
19. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIc-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):1083-1090.
20. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):283-287.
21. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* 2009;114(1):26-31.
22. Hou JY, Kelly MG, Yu H, et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol.* 2007;105(1):211-217.
23. Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(8):2315-2320.
24. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med.* 1995;332(10):629-634.
25. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al; Gynecologic Oncology Group. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2489-2497.
26. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. EORTC-GCG/NCIC-CTG randomised trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIc-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (OVCA). Presented at: 12th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS); October 25-28, 2008; Bangkok, Thailand.
27. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(1):34-43.
28. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1248-1259.
29. Morrison J, Swanton A, Collins S, Kehoe S. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4): CD005343.
30. Berchuck A, Iversen ES, Lancaster JM, et al. Prediction of optimal versus suboptimal cytoreduction of advanced-stage serous ovarian cancer with the use of microarrays. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(4):910-925.